



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/565, 9/70, C07J 1/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/25792</p> <p>(43) 国際公開日 2000年5月11日(11.05.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05920</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月26日(26.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/308119 1998年10月29日(29.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新村 幸(SHINMURA, Miyuki)[JP/JP] 池浦康弘(IKEURA, Yasuhiro)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP)</p> <p>(74) 代理人 村山みどり, 外(MURAYAMA, Midori et al.) 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番2号 恵比寿ガーデンテラス式番館709 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: ESTRADIOL-CONTAINING ADHESIVE PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 エストラジオール含有貼付剤</p> <p>(57) Abstract An estradiol-containing adhesive preparation characterized in that 10 to 32% of the estradiol is released in 3 hours upon immersion in water at a temperature of 32±0.5 °C. The preparation preferably contains a thermoplastic elastomer, a tackifier, and a softener and/or an absorption accelerator. The elastomer preferably comprises a styrene/isoprene/styrene block copolymer and polyisobutylene. The preparation preferably comprises 0.5 to 3 wt.% estradiol, 15 to 24 wt.% styrene/isoprene/styrene block copolymer, 5.1 to 25 wt.% polyisobutylene, 26 to 40 wt.% tackifier, and 15 to 30 wt.% softener and/or 0.5 to 8 wt.% absorption accelerator.</p>		

(57)要約

水温  $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  における 3 時間後のエストラジオールの放出率が 10 ~ 32 % の範囲内であることを特徴とするエストラジオール含有貼付剤が開示されている。前記エストラジオール含有貼付剤は、熱可塑性弾性体、粘着付与剤ならびに軟化剤および／または吸収促進剤を含有することが好ましい。前記熱可塑性弾性体は、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体およびポリイソブチレンであることが好ましい。前記エストラジオール含有貼付剤は、エストラジオール 0.5 ~ 3 重量%、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 15 ~ 24 重量%、ポリイソブチレン 5.1 ~ 25 重量%、粘着付与剤 26 ~ 40 重量%ならびに軟化剤 15 ~ 30 重量%および／または吸収促進剤 0.5 ~ 8 重量%を含有することが好ましい。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BF ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BG ブルガナ・ファン	GH ガーナ	MA モロッコ	TG チャード
BH ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TH タイ
BJ ベナン	GN キニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW キニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BS バルレーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CC 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CF コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JPE 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明 細 書

## エストラジオール含有貼付剤

技術分野

- 5 本発明は、薬物放出率およびヒト皮膚に対する粘着力が優れ、更年期障害または卵巣欠落症状等の治療に有用なエストラジオール含有貼付剤に関する。

背景技術

- 10 女性の更年期障害または月経異常などの治療法として、エストロゲン補充療法、漢方療法、向精神薬療法、対処療法などが施されているが、近年、エストロゲン補充療法が盛んに行われている。このエストロゲン補充療法は、エストロゲン低下に起因する更年期における急激なホルモン環境の変化を調節することにより、更年期障害特有の身体的・心理的な変調を補正
- 15 することを目的とした治療方法である。

エストロゲン補充療法によって、短期的には、エストロゲン欠乏に基づく更年期症状の改善効果が得られ、長期的には、脂質代謝、骨代謝等に対する作用から冠動脈疾患及び骨粗しょう症の予防効果が得られる。そのため、エストロゲン補充療法は、一般的な疾病治療法としても普及している。

- 20 卵巣から産生・分泌されるエストロゲンのうち、生理活性がもっとも高いものはエストラジオール（ $17\beta$ -エストラジオール）であるが、天然型エストロゲンを経口投与すると、肝臓での初回通過効果を受けて、大部分がエストロン及びその抱合体に代謝される。そのため、十分な治療効果を得るためにはかなりの高用量の投与が必要となり、肝臓に対する負担が
- 25 大きくなり、蛋白合成などに影響を与えることが知られている。本出願人は、先に、国際公開番号WO 91/17752号公報において、吸水高分

子を必須成分として配合することにより、発赤やかぶれなどの副作用を緩和させることを目的とした貼付剤、特開平5-148145号公報において、ポリエチレングリコール、脂肪酸エステルおよび吸水高分子を必須成分とし、貼付時の発汗などによるムレ、薬物の刺激などによる発赤、気触

5 れの低減を目的とした貼付剤を提案している。

しかしながら、前記の先行技術は、副作用における緩和を図る目的で吸水高分子を使用しているため、皮膚に長時間貼付すると、皮膚が完全に密封された状態となり、皮膚より放出される汗をもれなく吸収して、粘着力が低下し、容易に剥がれやすくなる。したがって、長時間にわたる貼付維持に問題があり、しかも一定の量を長時間にわたって基剤から放出することができず、皮膚から吸収させるという貼付剤本来の利点を生かすことができない等の問題を有していた。

## 発明の開示

15 本発明者らは、上記の課題を解決するために検討を重ねた結果、特定の基剤成分を使用し、また、その配合を特定の割合とすることにより、エストラジオールの放出率を特定の範囲内に制御することができ、しかも長時間にわたって粘着力を維持することができる貼付剤を得ることができることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、水温  $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  における 3 時間後のエストラジオールの放出率が  $10 \sim 32\%$  の範囲内であることを特徴とするエストラジオール含有貼付剤、

エストラジオール、熱可塑性弾性体、粘着付与剤ならびに軟化剤および／または吸収促進剤を含有することを特徴とする前記エストラジオール含有貼付剤、

熱可塑性弾性体が、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

およびポリイソブチレンであることを特徴とする前記エストラジオール含有貼付剤、

- エストラジオール 0.5 ~ 3 重量%、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 15 ~ 24 重量%、ポリイソブチレン 5.1 ~ 25 重量%、
- 5 粘着付与剤 26 ~ 40 重量%ならびに軟化剤 15 ~ 30 重量%および／または吸収促進剤 0.5 ~ 8 重量%を含有することを特徴とする前記エストラジオール含有貼付剤、および

貼付 12 時間後の粘着力に対して、貼付 24 時間後の粘着力が 90 % 以上であることを特徴とする前記エストラジオール含有貼付剤である。

10

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳しく説明する。

- 本発明のエストラジオール含有貼付剤は、エストラジオール、熱可塑性弾性体、粘着付与剤ならびに軟化剤および／または吸収促進剤を含有する
- 15 ものであることが好ましい。

本発明の貼付剤において薬効成分として用いられるエストラジオールは、一般名エストラ-1、3、5 (10) トリエン-3、17  $\beta$  ジオールと呼ばれるものである。

- エストラジオールの配合量は、薬効成分を含む全基剤中、0.5 ~ 3 重量%とすることが好ましい。配合量が、0.5 重量%未満となると十分な治療効果が期待できず、また、3 重量%を超えても、治療効果は変わらないため、コスト高につながる。
- 20

- 本発明の貼付剤において基剤成分として使用される熱可塑性弾性体としては、特に限定されないが、例えば、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体（以下、S I S 基剤と略記する）、ポリイソブチレン等を好適に用いることができる。
- 25

S I S 基剤としては、例えば、シェル化学社製の S I S 基剤（商品名：

カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111)、日本合成ゴム社製のSIS基剤(商品名:JSR5000、JSR5100)、日本ゼオン社製のSIS基剤(商品名:クインダック3421)等から1種または2種以上を適宜選択して用いることができる。SIS基剤の配合  
5 量は、薬効成分を含む全基剤中、15~24重量%とすることが好ましい。配合量が15重量%未満となると凝集力が不十分となり、24重量%を超えると製剤における柔軟性が劣り、付着性に問題が生じる。

SIS基剤は、単独で使用することもできるが、ポリイソブチレンと併用して用いることが好ましい。ポリイソブチレンとしては、特に限定され  
10 ず、例えば、日本石油化学社製のポリイソブチレン(商品名:TETRA X3T、4T、5T、6T、HIMOL4H、5H、5.5H、6H)、BASF社製のポリイソブチレン(商品名:Oppanol B10、12、12SF、15、15SF、30SF、50、50SF、80、100、120、150、200)、エクソン社製のポリイソブチレン(VIST  
15 ANEX LM-MS、LM-MH、LM-H、MML-80、MML-100、MML-120、MML-140)等から1種または2種以上を適宜選択して用いることができる。

ポリイソブチレンを使用する場合の配合量は、薬効成分を含む基剤成分中、5.1~25重量%とすることが好ましく、10~20重量%とすることがより好ましい。SIS基剤にポリイソブチレンを5.1~25重量%の  
20 範囲内で配合することにより、粘着剤の保存持における凝集力(ダレ、舌出し)を防ぐことができる。

なお、ポリイソブチレンは、低分子量~高分子量の種々の分子量のポリイソブチレンを意味し、それぞれ分子量の異なるポリイソブチレンを2種  
25 以上配合して用いる場合も包含する。

本発明の貼付剤において基剤成分として使用される粘着付与剤としては、特に限定されず、例えば、脂環族飽和炭化水素樹脂(例えば、商品名:

アルコン P-100 等：荒川化学社製）、ロジンエステル（例えば、商品名：KE-311、KE-100：荒川化学社製）、水素添加ロジンエステル（例えば、商品名：フォーラル 105 等：ハーキュリーズ社製）、水素脂環族系炭化水素（例えば、商品名：エスコレッツ 5300 等：エクソン社製）、ポリテルペン樹脂、石油樹脂、フェノール樹脂等から 1 種または 2 種以上を適宜選択して用いることができる。

粘着付与剤の配合量は、粘着力、皮膚損傷および皮膚刺激等のバランスを考慮して、薬効成分を含む全基剤中、26～40 重量%とすることが好ましい。配合量が 26 重量%未満となると十分な粘着力を維持することができず、40 重量%を超えると、粘着力が強くなりすぎて皮膚損傷や皮膚刺激などが生じやすくなる。

本発明の貼付剤の基剤成分として使用される軟化剤としては、特に限定されず、流動パラフィン、ポリブテン、液状ポリイソブチレン、動植物油等から 1 種または 2 種以上を適時選択して用いることができる。これらの中でも、特に、SIS 基剤との相溶性が良いという点から流動パラフィンが好ましい。

軟化剤の配合量は、薬効成分を含む全基剤中、15～30 重量%とすることが好ましい。15 重量%未満となると、粘着剤の柔軟性が乏しくなり、粘着性も低下する。また、30 重量%を超えると、粘着剤が柔らかくなり凝集力を生じるので好ましくない。

本発明の貼付剤において基剤成分として使用される吸収促進剤としては、特に限定されず、クロタミトン、L-メントール、ハッカ油、ピロチオデカン等から 1 種または 2 種以上を適時選択して用いることができる。これらの中でも、クロタミトン、ピロチオデカンが好ましい。

吸収促進剤を使用する場合のその配合量は、薬効成分を含む全基剤中、0.5～8 重量%とすることが好ましい。0.5 重量%未満となるとエストラジオールの十分な吸収促進効果は得られない。また、8 重量%を超えて

もそれ以上の吸収促進効果は望めず、基剤における粘着力の低下または膏体のダレなどに影響を及ぼすので好ましくない。

なお、上記の軟化剤および吸収促進剤は、いずれか一方を用いても、両者を併用してもよい。

- 5     本発明のエストラジオール含有貼付剤には、上記必須成分に加え、製剤の安定化等を向上させるために抗酸化剤を配合することが望ましい。抗酸化剤としては、ブチルヒドロキシトルエンなどが好ましく、その配合量は、薬効成分を含む全基剤中 2 重量%以下とすることが好ましい。また、任意成分として、公知の充填剤やその他の使用可能な添加物、あるいはエストラ
- 10    ラジオール以外の薬効成分等を適宜、適量配合することもできる。

- 本発明の貼付剤における支持体としては、薬物の放出に影響を与えず、柔軟性に優れるものが望ましく、非伸縮性または伸縮性のポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル等のフィルムまたは織布およびこれらの複合体などを使用することが
- 15    できる。これらの中でも破断強度（縦方向）が  $25 \sim 35 \text{ kg f/mm}^2$  で、2%（縦方向）モジュラスが  $7.5 \sim 9.5 \text{ kg f/mm}^2$  の範囲にあるポリエチレンテレフタレートフィルムを単独で用いるか、またはそれを軟質フィルムとの複合体としたものを用いることが好ましい。

- 次に、本発明のエストラジオール含有の貼付剤の製造方法は特に限定さ
- 20    れず、公知のいずれの製造方法によっても製造することができるが、以下に、1 の好適製造例を説明する。

- S I S 基剤および／またはポリイソブチレン、粘着付与剤および軟化剤からなる基剤成分を加熱溶解した後、またはこれらの基剤成分をトルエン、ヘキサン等の安価な溶解剤に溶解した後、エストラジオール、抗酸化剤を
- 25    加え、均一に混合する。次いで、これを支持体に展膏した後、ライナーで覆い、所望の形状に切断し製品とするか、または一旦剥離処理の施されたフィルムに展膏した後、適当な支持体に圧着転写し、製品としてもよい。



- 本発明の貼付剤は、下記に説明する薬物放出試験において、水温  $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  における 3 時間後の放出率が、薬物全含量の 10～32% の範囲であり、18～30% の範囲がより好ましい。3 時間後の放出率が 10% 未満となると、安定した薬理効果が望めず、32% を超えると短時間に放出されることになり、長時間にわたる一定した薬物供給が望めなくなる。
- また、本発明の貼付剤は、長時間にわたり、ヒト皮膚に貼着することができ、容易に剥離されないので、一定量の薬物を確実に供給することが可能である。

#### 実施例

- 10 以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明する。尚、実施例、比較例、試験例における数値は、特に断らない限り、「重量%」を意味するものとする。

(エストラジオール含有貼付剤の製造方法)

- 15 S I S 基剤および／またはポリイソブチレン、粘着付与剤および軟化剤からなる基剤成分を加熱溶解した後、またはこれらの基剤成分をトルエン、ヘキサン等の溶解剤に溶解した後、エストラジオール、吸収促進剤（クロタミトン）を加え、均一に混合する。これを支持体に展膏後、ライナーで覆い所望の形状に切断し、製品を得る。なお、軟化剤と吸収促進剤は、いずれか一方を用いても両者を併用してもよい。

- 20 (実施例 1)

S I S 基剤	17.0
ポリイソブチレン	14.9
脂環族飽和炭化水素樹脂（商品名：アルコン P-100）	35.0
流動パラフィン	30.0
25 ブチルヒドロキシトルエン	0.1
エストラジオール	3.0

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオー

ル含有貼付剤を得た。

(実施例 2)

	S I S 基剤	24.0
	ポリイソブチレン	11.0
5	脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名: アルコン P-100)	33.0
	流動パラフィン	25.0
	クロタミトン	5.0
	エストラジオール	2.0

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール

10 ル含有貼付剤を得た。

(実施例 3)

	S I S 基剤	20.0
	ポリイソブチレン	15.0
	水添ロジングリセリンエステル	26.0
15	流動パラフィン	30.0
	ブチルヒドロキシトルエン	0.5
	クロタミトン	8.0
	エストラジオール	0.5

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール

20 ル含有貼付剤を得た。

(実施例 4)

	S I S 基剤	15.0
	ポリイソブチレン	25.0
	ロジンエステル (商品名: KE-311)	40.0
25	流動パラフィン	15.0
	ブチルヒドロキシトルエン	0.3
	ピロチオデカン	2.7

エストラジオール 2.0

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

(実施例 5)

5	S I S 基剤	17.0
	ポリイソブチレン	14.0
	水素脂環族系炭化水素 (商品名: エスコレッツ 5300)	35.0
	流動パラフィン	27.0
	ブチルヒドロキシトルエン	1.5
10	クロタミトン	4.5
	エストラジオール	1.0

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

(実施例 6)

15	S I S 基剤	20.5
	ポリイソブチレン	5.5
	水添ロジンエステル (商品名: フォーラル 105)	37.5
	流動パラフィン	29.0
	ブチルヒドロキシトルエン	1.0
20	クロタミトン	6.0
	エストラジオール	0.5

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

(実施例 7)

25	S I S 基剤	20.5
	ポリイソブチレン	13.0
	ロジンエステル (商品名: KE-100)	36.0

## 10

流動パラフィン	22.5
ブチルヒドロキシトルエン	2.0
クロタミトン	5.0
エストラジオール	1.0

- 5 この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

(実施例8)

S I S 基剤	24.0
ポリイソブチレン	11.0
10 脂環族飽和炭化水素樹脂（商品名：アルコンP-100）	33.0
流動パラフィン	26.0
クロタミトン	5.0
エストラジオール	1.0

- 15 この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

(実施例9)

S I S 基剤	24.5
ポリイソブチレン	5.0
流動パラフィン	37.5
20 ブチルヒドロキシトルエン	2.0
クロタミトン	5.0
ロジンエステル（商品名：KE-311）	25.0
エストラジオール	1.0

- 25 この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

(比較例1)

S I S 基剤	22.0
----------	------

	ポリイソブチレン	5.0
	ロジンエステル（商品名：KE-311）	25.0
	流動パラフィン	35.0
	ブチルヒドロキシトルエン	2.0
5	クロタミトン	5.0
	吸水性高分子（商品名：サンウエットIM-1000MPS）	5.0
	エストラジオール	1.0

この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

- 10    なお、本比較例におけるポリイソブチレン（熱可塑性弾性体）、ロジンエステル（粘着付与剤）および流動パラフィン（軟化剤）の含有量は、上記の好ましい範囲外であり、水温  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  における3時間後のエストラジオールの放出率は10%未満であった（下記試験例1）。また、貼付12時間後の粘着力に対する貼付24時間後の粘着力は90%未満であった（下記試験例2）。

（比較例2）

	SIS基剤	22.0
	ポリイソブチレン	5.0
	流動パラフィン	32.0
20	ポリエチレングリコール300	3.0
	オレイン酸エチル	7.0
	吸水性高分子（商品名：サンウエットIM-1000MPS）	5.0
	ロジンエステル（商品名：KE-311）	25.0
	エストラジオール	1.0

- 25    この処方により、上記の貼付剤の製造方法に基づいて、エストラジオール含有貼付剤を得た。

なお、本比較例におけるポリイソブチレン（熱可塑性弾性体）、流動パ

ラフィン（軟化剤）およびロジンエステル（粘着付与剤）の含有量は、上記の好ましい範囲外であり、水温  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  における 3 時間後のエストラジオールの放出率は 10 % 未満であった（下記試験例 1）。また、貼付 12 時間後の粘着力に対する貼付 24 時間後の粘着力は 90 % 未満であった（下記試験例 2）。

（試験例 1：放出試験）

実施例 4、5、7～9 および比較例 1～2 で得られた各エストラジオール含有貼付剤を、 $10\text{ cm}^2$  の放出面積となるように調整したものをサンプルとして用い、放出試験を行った。

10 ・試験方法

各サンプルの支持体側を、回転シリンダーの中央部にシリコン粘着剤を用いて固定し、ライナーを剥がす。試験液として、脱気した水  $900\text{ ml}$  を用い、水温（液温）を  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に保ち、シリンダーの下端と容器底の内側との距離を  $12 \pm 2\text{ mm}$  の位置になるように固定し、毎分 50 回転

15 で下記溶出試験法に従い、試験を行う。

試験開始 3 時間後に、シリンダーの中間で、容器壁から  $10\text{ mm}$  以上離れた位置から試験液  $10\text{ mm}$  を採取し、試料溶液とする。採取後に、あらかじめ  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に加温した水  $10\text{ ml}$  を、試験液に直ちに加えて、補充する。別に、エストラジオール標準品約  $0.02\text{ g}$  を精密に秤量し、エタ

20 ノール（99.5）を加えて溶解して  $50\text{ ml}$  とし、この液  $5\text{ ml}$  に水を加えて  $100\text{ ml}$  とする。この液  $2\text{ ml}$  に水を加えて  $50\text{ ml}$  とし、標準溶液とする。試料溶液および標準溶液  $50\text{ }\mu\text{L}$  について、下記の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。

・操作条件

25 検出器：蛍光光度計

カラム：ステンレス管に  $5 \sim 10\text{ }\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル混液（11：9）

液量：エストラジオールの保持時間が約1分になるように調整

カラムの選定：エストラジオール約0.02gを秤量し、エタノール（99.5）に溶かして50mlとし、この液5mlに水を加えて、100mlとする。また、ナフタレン約0.028gをエタノール（99.5）に溶解し、50mlとし、この液10mlに水を加えて100mlとする。これらの液2mlずつに、水を加えて50mlとする。この液50μLについて、上記の条件で操作すると、エストラジオール、ナフタレンの順に溶出する。

なお、3時間後のエストラジオールの放出率（%）は、下記の式にて算出する。

$$3\text{時間後のエストラジオールの放出率（\%）} = W_s \times (H_{T_3} / H_s) \times 5$$

上記式中、 $W_s$ は、エストラジオール標準品の採取料（mg）を表し、 $H_{T_3}$ は、3時間後における試料溶液のピークの高さを表し、 $H_s$ は、標準溶液のピークの高さを表す。

3時間後の放出試験結果を下記表1に示す。

表1

20	-----	
	例	放出率
-----		
	実施例4	21.9%
	実施例5	32.0%
	実施例7	26.3%
25	実施例8	24.2%
	実施例9	10.1%
	比較例1	8.2%

比較例 2                      9.1 %

-----

表 1 に示される結果から明らかなように、本発明の貼付剤（実施例 4、5、7～9）の放出率は、比較例 1、2 の貼付剤に比べて非常に高く、10 0～3 2 % の範囲内であった。

（試験例 2：粘着力試験）

実施例 6～9 および比較例 1～2 で得られた各貼付剤について、ヒト皮膚に 1 2 時間および 2 4 時間貼付後、それぞれの貼付時間に対する粘着力について試験した。なお、1 2 時間の粘着力を 1 0 0 % とし、2 4 時間後の粘着力を % で示す。粘着力試験方法については下記に説明する方法に準じて行った。

・粘着力試験方法

デジタルバネばかり（デジタルフォースゲージ）を用いて実験を行った。

各貼付剤を 2 c m × 2 c m の小片に切断し、ヒト前腕皮膚に貼付した。

15 貼付 1 2 時間及び 2 4 時間後の貼付剤の辺縁部をデジタルばかり接続したクリップで挟んで固定した。デジタルバネばかりを一定速度で上昇させ、貼付剤を、ヒト皮膚に対して 9 0 度を保ちながら一定時間剥がされないように維持させた後、剥離し、その時の力を測定した。結果を下記表 2 に示す。

20

表 2

-----		
例	1 2 時間後の粘着力 (%)	2 4 時間後の粘着力 (%)
-----		
実施例 6	1 6 5 (1 0 0)	1 4 9 (9 0)
25 実施例 7	1 7 5 (1 0 0)	1 7 0 (9 7)
実施例 8	1 7 0 (1 0 0)	1 6 4 (9 6)
実施例 9	1 6 8 (1 0 0)	1 6 3 (9 7)



比較例 1	1 2 0 (1 0 0)	7 8 (6 5)
比較例 2	1 1 2 (1 0 0)	6 2 (5 5)

表 2 に示される結果から明らかなように、本発明の貼付剤（実施例 6 ～ 9）は、24 時間後の粘着力が、12 時間後の粘着力の 90 % 以上であり、比較例 1、2 の貼付剤に比べて非常に粘着力が高かった。

#### 産業上の利用可能性

本発明のエストラジオール含有貼付剤は、長時間貼付した後も十分な粘着力を維持することができ、基剤からの薬物放出の制御に優れている。本発明のエストラジオール含有貼付剤を用いると、エストラジオールが、皮膚から確実に経皮吸収され、一定の時間において一定の血清中薬物濃度を維持することができる。したがって、本発明のエストラジオール含有貼付剤は、女性の更年期障害等の治療のための医療用貼付製剤としての使用が期待される。

## 請求の範囲

1. 水温  $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  における3時間後のエストラジオールの放出率が10～32%の範囲内であることを特徴とするエストラジオール含有貼付剤。
2. エストラジオール、熱可塑性弾性体、粘着付与剤ならびに軟化剤および／または吸収促進剤を含有することを特徴とする請求の範囲第1項に記載のエストラジオール含有貼付剤。
- 10 3. 熱可塑性弾性体が、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体およびポリイソブチレンであることを特徴とする請求の範囲第2項に記載のエストラジオール含有貼付剤。
- 15 4. エストラジオール0.5～3重量%、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体15～24重量%、ポリイソブチレン5.1～25重量%、粘着付与剤26～40重量%ならびに軟化剤15～30重量%および／または吸収促進剤0.5～8重量%を含有することを特徴とする請求の範囲第1～3項のいずれかに記載のエストラジオール含有貼付剤。
- 20 5. 貼付12時間後の粘着力に対して、貼付24時間後の粘着力が90%以上であることを特徴とする請求の範囲第1～4項のいずれかに記載のエストラジオール含有貼付剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05920

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/565, A61K9/70, C07J1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/565, A61K9/70, C07J1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-113532, A (Daikyo Yakuhin Kogyo K.K.), 07 May, 1996 (07.05.96) (Family: none)	1-5
X	JP, 5-271056, A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.), 19 October, 1993 (19.10.93) (Family: none)	1-5
X	JP, 9-315957, A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.), 09 December, 1997 (09.12.97) (Family: none)	1-5
X	WO, 96/15776, A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.), 30 May, 1996 (30.05.96) & AU, 9538805, A & EP, 787488, A1 & KR, 97706805, A & US, 5820878, A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 December, 1999 (03.12.99)

Date of mailing of the international search report  
14 December, 1999 (14.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/05920

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/565, A61K9/70, C07J1/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/565, A61K9/70, C07J1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 8-113532, A (大協薬品工業株式会社), 7. 5 月. 1996 (07. 05. 96) (ファミリーなし)	1-5
X	JP, 5-271056, A (久光製薬株式会社), 19. 10 月. 1993 (19. 10. 93) (ファミリーなし)	1-5
X	JP, 9-315957, A (久光製薬株式会社), 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) (ファミリーなし)	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 12. 99

国際調査報告の発送日

14.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
富永 保

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/15776, A1 (久光製薬株式会社), 30. 5 月. 1996 (30. 05. 96) & AU, 9538805, A & EP, 787488, A1 & KR, 97706805, A & US, 5820878, A	1-5

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**